

知的障害関連遺伝子CHAMP1欠損マウスにおける脳の発生及び行動解析

著者	永井 正義
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第19117号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129212

学 位 論 文 要 約

(A b s t r a c t)

博士論文題目 Title of dissertation

知的障害関連遺伝子 *CHAMP1* 欠損マウスにおける脳の発生及び行動解析

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

腫瘍制御研究部門 分子腫瘍学研究分野

学籍番号 (*論文博士は受付番号) Student Number B6MD5089 氏名 Name 永井 正義

Chromosome alignment maintaining phosphoprotein (CHAMP1, CAMP) は、分裂期において、動原体と微小管の結合の維持に必要なタンパク質である。近年 *CHAMP1* は知的障害 (ID ; Intellectual disability) に関連する遺伝子の 1 つであることが報告された。また、*CHAMP1* がマウスの脳において高発現していることを報告された。このことから、脳機能において *CHAMP1* が重要な役割を担っている可能性が示唆されたが、個体における *CHAMP1* の機能は未だ不明である。*CHAMP1* 欠損がもたらす発達への影響を解析するために、*CHAMP1* 欠損マウスを作製した。*CHAMP1* ホモノックアウトマウス (*CHAMP1*^{-/-}マウス) は生後直後に死亡し、出生時、野生型マウス (*CHAMP1*^{+/+}マウス) よりわずかに小さかった。*CHAMP1* は脳全体で発現しており、神経細胞産生期である胎生期で高発現していた。*CHAMP1*^{-/-}マウスの脳では、解剖学的に大きな異常は認められなかったが、*CHAMP1*^{+/+}マウス及び *CHAMP1*^{-/-}マウスの大脳皮質の脳室帯では分裂期細胞の数が増加していた。行動テストバッテリーでは、成体の *CHAMP1* ヘテロノックアウトマウス (*CHAMP1*^{+/-}マウス) は、T 迷路テストで軽度のワーキングメモリー障害、文脈的恐怖条件付けテストで長的文脈記憶障害、Crawley の社会的相互作用テストで短期記憶障害を示した。また *CHAMP1*^{+/+}マウスは、Porsolt 強制水泳テストで鬱様行動、プレパルスインヒビションテストにおいて *CHAMP1*^{+/+}マウスは感覚・運動ゲーティングの異常を示した。しかしながら、*CHAMP1*^{+/+}マウスは、オープンフィールドテスト、明暗移動テスト、高架式十字架迷路テストにおいて、不安様行動を示さなかった。次に、胎児の全脳、成体のマウスの大脳皮質及び海馬を用いて RNA-seq 解析を行った結果、成体 *CHAMP1*^{-/-}マウスの大脳皮質において知的障害関連遺伝子の遺伝子発現が低下し、胎児 *CHAMP1*^{-/-}マウスでは神経発達に関する遺伝子発現の遅延が認められた。行動テストから示される記憶障害の表現型や RNA-seq 解析から知的障害遺伝子の遺伝子発現低下は *CHAMP1*^{+/+}マウスが知的障害のモデルマウスとなりうる記憶障害の表現型と一致し、知的障害のメカニズムを解析するためのモデルになり得ることを示唆する。